

② 公開特許公報(A)

昭61-9431

⑤ Int. Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑥ 公開 昭和61年(1986)1月17日
 C 08 G 83/00 7342-4J
 // C 08 G 63/00 6537-4J
 65/00 8319-4J 審査請求 未請求 発明の数 2 (全7頁)

⑦ 発明の名称 ペンダント酸性官能基及び不安定な主鎖結合を有するポリマー

⑧ 特 願 昭60-121619

⑨ 出 願 昭60(1985)6月6日

優先権主張 ⑩ 1984年6月6日 ⑪ 米国(US) ⑫ 618002

⑬ 発 明 者 ジョージ ヘラー アメリカ合衆国, 94062 カリフォルニア, ウッドサイ
 ド, スカイウッド ウェイ 45

⑭ 出 願 人 メルク エンド カム アメリカ合衆国, ニュージャーシー, ローウエイ, イース
 バニー インコーポレ ト リンカーン アヴェニュー 126
 ーテッド

⑮ 代 理 人 弁理士 岡部 正夫 外3名

明 細 書

1. 発明の名称

ペンダント酸性官能基及び不安定な主鎖
 結合を有するポリマー

2. 特許請求の範囲

1. 反復単位当り少くとも1つの不安定な主鎖結合及び1,000の反復単位当り少くとも1つのペンダント酸性官能基を持つことを特徴とするポリマー。
2. ポリマーの主鎖がポリオルトエステル類、ポリアセタール類、ポリケタール類、ポリエステル類及びポリホスファゼン類からなる群から選ばれる特許請求の範囲第1項のポリマー。
3. ペンダント酸性官能基がカルボン酸基、磷酸基、スルホン酸基及びスルフェン酸基からなる群から選ばれる特許請求の範囲第1項のポリマー。
4. 9,10-ジヒドロキシステアリン酸;
 3,6-ジヒドロキシナフタレン-2,7

-ジスルホン酸; 2,4-ジヒドロキシ安息香酸; 3,4-ジヒドロキシケイ皮酸;
 3,4-ジヒドロケイ皮酸; 6,7-ジヒ
 ドロキシ-2-ナフタレンスルホン酸;
 2,5-ジヒドロキシフェニル酢酸; 2,
 4-ジヒドロキシピリミジン-5-カルボ
 ン酸; 4,8-ジヒドロキシキノリン-2
 -カルボン酸; 及びその混合物からなる群
 から選ばれたペンダント酸性官能基を有す
 るジオール、並びにエステル類、アセター
 ル類及びその混合物からなる群から選ばれ
 た少くとも1つの追加のモノマーから調製
 された特許請求の範囲第1項のポリマー。

5. (A) 反復単位当り少くとも1つの不安定な主鎖結合及び1,000の反復単位当り少くとも1つのペンダント酸性官能基をもつポリマー; 及び

(B) 該ポリマーのマトリクスによつて中に
 とり入れられ又は囲まれた有益な物質
 を含むことを特徴とする放出制御デバイス。

6. 該ポリマーの主鎖がポリオルトエステル類、ポリアセタール類、ポリケタール類、ポリエステル類及びポリホスファゼン類からなる群から選ばれる特許請求の範囲第5項の遊離を制御したデバイス。
7. ペンダント酸性官能基がカルボン酸基、磷酸基、スルホン酸基及びスルフェン酸基からなる群から選ばれる特許請求の範囲第5項の遊離を制御したデバイス。
8. 9, 10-ジヒドロキシステアリン酸；3, 6-ジヒドロキシナフタレン-2, 7-ジスルホン酸；2, 4-ジヒドロキシ安息香酸；3, 4-ジヒドロキシケイ皮酸；6, 7-ジヒドロキシ-2-ナフタレンスルフェン酸；2, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸；2, 4-ジヒドロキシピリミジン-5-カルボン酸；4, 8-ジヒドロキシキノリン-2-カルボン酸；及びその混合物から選ばれたペンダント酸性官能基を有するジオール、並びにエステル類、アセタ

ール類及びその混合物からなる群から選ばれた少くとも1つの追加のモノマーから調製された特許請求の範囲第5項の遊離を制御したデバイス。

3. 発明の詳細な説明

薬剤供給手段の分野で久しく要望されていることは、人又は動物の組織の中で最も治療に効果的な場所で薬剤を遊離させること及び組織の中で長い時間にわたって制御された方法で該薬剤を放出させることである。

米国特許第4,093,709号及び4,304,767号は薬剤を含むべきマトリックスとして使用することができるポリマーを開示している。そのポリマーは不安定な主鎖の結合を有し、その主鎖は水の存在で加水分解し、制御されたマトリックスの浸食を起し、その結果として薬剤を放出する。しかし、これらのポリマーは、欠点を有し、それは、極度にゆつくりと加水分解するということである。

本発明のポリマーは利点を有し、それはペンダント酸性官能基が不安定なポリマーの主鎖結合の加水分解に触媒作用をするということである。

本発明は反復単位当り少くとも1つの不安定な主鎖結合及び1,000の反復単位当り少くとも1つのペンダント酸性官能基を有するポリマーに関する。

本発明はまた制御された遊離手段に関し、その遊離デバイス(device)は次のものを含む：

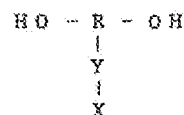
(A) 反復単位当り少くとも1つの不安定な主鎖結合及び1,000の反復単位当り少くとも1つのペンダント酸性官能基を有するポリマー；及び

(B) 該ポリマーのマトリックス中に取り入れられ、又は、それに関連された有益な物質

本発明のポリマーは、ペンダント酸性基を有するポリオール類、好ましくはジオール類、を不安定な主鎖結合を有するポリマーと反応

することにより製造できる。最終のポリマーを製造するのにいずれか一方の成分を過剰に使用してもよいが、化学量論的な量が好ましい。

米国特許第4,093,709号及び4,304,767号(ここに参考の為に挿入する)は多数のポリマーを開示している。これらのポリマーのいずれもが変性して1,000の反復単位当り1以上のペンダント酸性基から最大、反復単位当り1ヶ迄のペンダント酸性基を含めることができる。とり入れる酸基の数は所望の浸食速度によつて変る。浸食を増すためには、比較的により多くの酸基を取り入れることになる。ポリマーの好ましい基を示すと次のようである：



ここにXは酸基であり、Yはスペーサー基

である。R及びYはアルキル、アリール又は置換アルキル若しくはアリールであり、それらが好ましくは1~18の炭素原子を、最も好ましくは2~10の炭素原子を有するものである。このY基は、場合により省くことができる。

いかなる酸基も、ポリオールの中に使用できる。例はカルボン酸基、炭酸基、磷酸基、亜硫酸基及びスルフェン酸基を含んでいる。

トリ及びそれより多くの水酸基を有するポリオールを使用することができ、それは架橋したポリマーを生じる。反復単位当たり少くとも1つの酸に不安定な主鎖結合（好ましくは反復酸単位当たり2つ）を有するいかなるポリマーをもペンダント酸基を有するポリオールと反応するのに使用することができる。例はポリオルトエステル類（ポリオルトカーボネートを含む）、ポリアセタール類、ポリケタール類、ポリエステル類及びポリホスファゼン類（polyphosphazenes）を含む。好まし

いポリマーはポリ（オルトエステル類）及びポリアセタール類である。ポリオルトエステル類、ポリオルトカーボネート類及びポリアセタール類の例が米国特許第4,093,709、及び4,304,767、4,221,779及び

4,150,108号に開示されており、それらはここに参考として挿入する。ポリマーの製造には種々な方法がある。米国特許第4,093,709号の8欄11行~9欄47行に製造のいくつかの方法を略述している。

いかなる有益な物質（例えば、治療の又は生物学的な活性剤）をも、放出制御デバイス中に使用することができる。その物質は不安定なポリマー主鎖結合の酸が触媒作用をする加水分解を著しく妨害してはならない。塩基性物質は若干の妨害は起す可能性がある。いかなる酸物質も塩の形で存在するのが好ましい。

ポリオールの代表的な例は次のようなものである：

9,10-ジヒドロキシステアリン酸；3,6-ジヒドロキシナフタレン-2,7-ジスルホン酸；2,4-ジヒドロキシ安息香酸；3,4-ジヒドロキシケイ皮酸；6,7-ジヒドロキシ-2-ナフタレンスルホン酸；6,7-ジヒドロキシ-2-ナフタレンスルフェン酸；2,5-ジヒドロキシフェニル酢酸；2,4-ジヒドロキシ-ピリミジン-2-カルボン酸；4,8-ジヒドロキシキノリン-2-カルボン酸；及びその混合物。

これらは単に代表例であつて、酸基を有するいかなるポリオールも、もしそれが重合反応に悪影響を及ぼしたり又は毒物学的に好ましくない分解生成物を生じたりしないならば、使用することができるということが分る。このように、ポリマーに取り入れることができ、水に入れたときにイオン化して約7.0より低いpHになるいかなる酸基も、もし上記条件を満たすならば有用な基である。

ポリマーの分子量は臨界的ではない。分子

量は、好ましくは小角光散乱によつて測定して少くとも1,000である。

代表的な有利な物質（治療的及び生物学的に活性な剤）であつて、この発明で使用され、かつ水性雰囲気へ遊離されるポリマーマトリックスへとり入れ又は囲まれる物質は無制限に次のものを含む：

1. インシュリンのようなたんぱく質の薬剤；
2. ブタクサ花粉抗原、枯草熱花粉抗原、及びミルク抗原のような減感剤；
3. 天然痘、黄熱、ジステンパー、ブタコレラ、麻疹、抗蛇毒血清、しょうこう熱、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、鳩痘、百日咳、インフルエンザ、恐水病、おたふくかぜ、はしか、小児麻痺、ニューカッスル病等のようなワクチン；
4. ペニシリン、テトラサイクリン、クロロテトラサイクリン、バシトラシンナイスタチン（Nystatin）、ストレプトマイシン、ネオマイシン、ポリミキシン、グラミジシン

オキシテトラサイクリン、クロラフェニコール、及びエリスロマイシン (erythromycin) を含む抗生物質；スルファセトアミド、スルファメチゾール、スルファメタジン、スルファジアジン、スルファメラジン、及びスルファイソキサゾール、セフオキシチン (cefexitin) を含むスルホンアミド；イドクリジンを含む抗ウイルス剤；及びニトロフラゾン及びナトリウムプロピオネートを含む他の抗感染薬のような抗感染剤；

5. アンタゾリン、メタピリレン、クロロフェニラミン、ピリラミン及びプロフェンピリダミンのような抗アレルギー物質；

6. ヒドロコルチゾン、コルチゾン、ヒドロコルチドンアセテート、デキサメタゾン、デキサメタゾン 21-ホスフェート、フルオシノロン、トリアンシノロン、メトリゾン (medrysone)、プレドニゾロン、プレドニゾロン 21-ホスフェート、及びプレドニゾロンアセテートのようなステロイドの抗炎症剤；

鎮静剤及び催眠薬；

12. 3-(2-アミノプロピル)インドールアセテート、3-(2-アミノブチル)インドールアセテート及びアミトリプチリンのようなサイキック精神興奮剤；

13. レセルピン、クロロプロマジン、チオプロバザート (thiopropazate) 及びパーフェナジンのようなトランキサイザー；

14. メチルテストステロン及びフルオリメステロン (fluorimesterone) のような男性ホルモンステロイド

15. 17 β -エストラジオール、エチニルエストラジオール、及びジエチルステルベステロールのようなエストロゲン；

16. プロゲステロン、メゲストロール、メレンゲストロール、クロロマジノン、エチステロン、ノルエチノドレル (norethynodrel)、19-ノル-プロゲステロン、ノルエチンドロン、メドロキシプロゲステロン及び17 β -ヒドロキシ-プロゲステロンのようなプロ

症剤；

7. フェニルエフリン (phenylephrine)、ナファゾリン、及びテトラヒドラゾリンのような充血除去剤；

8. ピラコルピン、エセリンサリチレート、カルバコール、ジイソプロピルフルオロホスフェート、ホスホリンアイオグaid、及びデメカリウムブロミド (demecariumbromide) のような縮瞳薬

9. アトロピンサルフェート、シクロペントレート、ホマトロピン、スコボラミン、トロピックアミド、エウカトロピン (eucatropine)、及びヒドロキシアンプエタミンのような抗コリン作用薬；

10. エピネフリン (epinephrine) のような交感神経興奮剤；

11. ペンタバルビタールナトリウム、フェノバルビタール、セコバルビタールナトリウム、コデイン、(α -プロモイソバレル)ウレア、カルブромаール (carbromal) のような

ゲステロン剤；

17. プロスタグランジン、例えば PGE₁、PGE₂、PGF₂ のような体液剤；

18. アスピリン、ナトリウムサリチレート、サリチルアミド、及びジフルニサル (diflunisal) のような解熱鎮痛剤；

19. アトロピン、メタンセリン (methantheline)、パバベリン、及びメタスコボラメンプロミドのような鎮痙薬；

20. 4-アミノキノリン、8-アミノキノリン、クロロキン (chloroquine)、及びピリメタミンのような抗マラリア薬

21. ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリネート、トリベレナミンパーフェナジン、及びクロロフェナジンのような抗ヒスタミン；

22. ジベンズヒドロフルメチアジド、フルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、クロロチアジド、及びアミノトレート (aminotrate) のような心臓作用薬；

23. インドメタジン及びスリンダック

(sulindac) のような非ステロイド抗炎症性薬；

24. レーダーパのような抗パーキンソン症候群剤；

25. メチルドーパのような抗高血圧剤

26. プロパノロール及びチモロールのような β -アドレナリン作用の防害剤；

27. ビタミン、必須アミノ酸及び必須脂肪のような栄養剤。

上に列挙したものと同一又は異なる生理学的活性を有する他の薬剤を本発明の範囲内で薬剤運搬系に使用することができる。

時間に対して制御された方法で遊離することができる他の有利な化合物もまた本発明に取り入れることができる。これらは制限的ではなく除草剤、農薬、肥料、防汚剤、殺生物剤(ジヤーマサイド(germacides))を含む。当業者ならば水性雰囲気へ遊離されるいかなる有益な物質も本発明で用いられるということが理解できるであろう。

の全重量を基準にして、通常少くとも0.1%、好ましくは0.1~30% (重量) 及びポリマーの侵食とそれに続く薬剤遊離のための時間の長さに依存する。このように本発明の新しいポリマーマトリックスにとり入れられるべき治療上効果的な量の範囲を決定することは実際的ではない。

また上述のポリマーマトリックスへとり入れた薬又は他の有益な物質の場合に、薬又は有益な物質の量は処理される条件に対する薬又は物質の型によるが、通常重量でマトリックスの70%までにすることができる。

薬又は他の有益な物質をいろいろな方法及び形で投与することができる。例えば、そのポリマー/薬又は有益な物質は円板形デバイス皮下埋込みのための棒又はシート、球形等へとり入れられる。この技術分野の技術者は、本発明が、供しようとする特別な適用のためのいかなる形のデバイスにもとり入れられるということが分るであろう。

薬又は治療上有益な物質は種々な形で存在できる。例えば、電荷を持たない分子、分子錯体の成分、又は刺激のない、薬理学的に受容できる塩、例えば、塩酸塩、臭素化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩、硝酸塩、硼酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、サリチル酸塩等である。酸性の薬に対しては、金属、アミン又は有機カチオン(例えば、第4級アンモニウム)の塩が使用できる。さらに、薬剤の簡単な誘導体(例えばエーテル、エステル、アミド等)であつて所望の保持と遊離の特性を有するが本体のpH、酵素等によつて容易に加水分解されるものを使用できる。

ポリマーマトリックスへとり入れる薬又は有益な物質の量は特別な薬、所望の治療上の効果及びポリマーマトリックスが侵食されて特別な薬を遊離する時間の長さによつて非常に異なる。このように、ポリマーマトリックス中にとり入れられた量について臨界的上限はないし、その下限はまた薬の活性デバイス

上述のデバイスは、例えば次のように調製できる：

1. 調製法は次のものを含む：

- 1) 溶媒に成分の溶解、溶媒の蒸留、マトリックスの圧縮；
- 2) ポリマー及び薬又は他の有益な物質の機械的にすりつぶし、次に圧縮；
- 3) ポリマー及び薬又は他の有益な物質の溶融混合。

すべての場合に、混合の後標準的な製薬の方法が投与量の成形品(the dosage form)を作るのに用いられる。

少くとも十分な水が分解すべきポリマーと接触して存在していなければならない。この量より多い水は本発明の実施にほとんど効果をおよぼさない。

ポリマーが水にさらされると、ポリマーの酸機能がポリマーの不安定な主鎖結合の加水分解にゆつくりと触媒作用をして、有益な物質を制御された速度で遊離する。

例 1

トランス-シクロヘキサジメタノールの16.30g (0.113モル)、1,6-ヘキサジオールの8.15g (0.069モル)及び9,10-ジヒドロキシステアリン酸の11.08g (0.035モル)をオーバーヘッドスターラー、アルゴン入口及びゴム隔壁を備えた1ℓの3ツ首丸底フラスコの中のテトラヒドロフランの350mlに溶解した。この混合物をヒート・ガンで350℃に加熱してその9,10-ジヒドロキシステアリン酸を溶解して、テトラヒドロフランの150mlに溶解した。3,9-ビス(エチリデン)-2,4,8,10-テトラオキサスピロ〔5,5〕ウンデカン(46.09g (0.217モル))を反応フラスコヘスチールリーチチューブ及びアルゴン圧力を使用するゴム壁を通して移した。ポリマー化はテトラヒドロフランの10mlにフートルエンスルホン酸の0.29gを溶解して調製した溶液の0.1mlを加えることによつ

M)の3,9-ビス(エチリデン)-2,4,8,10-テトラオキサスピロ〔5,5〕ウンデカンを18.17g (0.126M)の1,4-トランス-シクロヘキサジメタノール、9.81g (0.083M)の1,6-ヘキサジオール及び2.85g (0.009M)の9,10-ジヒドロキシステアリン酸の混合物と反応させた。

例 4

例1の方法に従つて3,9-ビス(エチリデン)-2,4,8,10-テトラオキサスピロ〔5,5〕ウンデカンの46.09g (0.217M)を1,6-ヘキサジオールの24.57g (0.208M)及び3,4-ジヒドロキシケイ皮酸の1.64g (0.009M)と反応させた。

例 5

例1の方法に従つて3,9-ビス(エチリデン)-2,4,8,10-テトラオキサスピロ〔5,5〕ウンデカンの46.09g

で始められた。ポリマーをメタノールの大過剰中への沈殿、濾過及び真空乾燥によつて単離した。

例 2

9,10-ジヒドロキシステアリン酸のより少量を含むポリマーはモノマーの次の量を使用する以外は例1におけるのと同じ方法に従つて調製した。

4モルの9,10-ジヒドロキシステアリン酸を含むポリマーに対して、46.09g (0.217M)の3,9-ビス(エチリデン)-2,4,8,10-テトラオキサスピロ〔5,5〕ウンデカン、17.59g (0.122M)の1,4-トランス-シクロヘキサジメタノール、9.22g (0.078M)の1,6-ヘキサジオール及び5.38g (0.017M)の9,10-ジヒドロキシステアリン酸。

例 3

例1の方法に従つて46.09g (0.217

(0.217M)をトランス-シクロヘキサジメタノールの30.00g (0.208M)及び2.36g (0.009M)の6,7-ジヒドロキシ-2-ナフタレンスルホン酸の混合物と反応した。

例 6

例1の方法に従つて3,9-ビス(エチリデン)-2,4,8,10-テトラオキサスピロ〔5,5〕ウンデカンの46.06g (0.217M)を1,4-ブタンジオールの18.54g (0.206M)及び2,4-ジヒドロキシピリミジン-5-カルボン酸の1.72g (0.011M)の混合物と反応させた。

例 7

例1の方法に従つて1,4-ジビニルオキシブタンの30.81g (0.217M)を21.53g (0.207M)の1,5-ペンタンジオール及び3.17g (0.010M)の9,10-ジヒドロキシステアリン酸と反応させた。

例 8

例1の方法に従つて、ジエチレングリコールジビニルエーテルの34.29g(0.217M)を1,4-トランス-シクロヘキサジメタノールの30.58g(0.212M)及び3,6-ジヒドロキシナフタレン-2,7-ジスルホン酸の1.82g(0.005モル)と反応させた。

例 9

細い粉末のポリマー(480mg)であつて9,10-ジヒドロキシステアリン酸の1モル、1,6-ヘキサジオールの39.5モル%及び1,4-トランス-シクロヘキサジメタノールの59.5モル%を含むポリマーをイベルメクチン-4"-リン酸モノナトリウムの20mgと混合する。粉末はペレットへ圧縮され、シート(厚さ0.8mm)へ射出成形される。円板(8mmの直径)がそのシートから打ち抜かれる。それらはpH7.4の磷酸塩バッファ溶液の200mlに入れられて、垂直に32

ストローク/分の速さで37℃で攪拌した。マトリクスからの薬の遊離が320時間にあつて得られた。

出 願 人：メルク エンド カムパニー
インコーポレーテッド

代 理 人：岡 部 正
安 井 幸
井 上 義
加 藤 伸

